



Revista Peruana de Medicina Experimental y
Salud Pública

ISSN: 1726-4642

revmedex@ins.gob.pe

Instituto Nacional de Salud
Perú

Céspedes Z., Manuel; Balda J., Lourdes; González Q., Dana; Tapia L., Rafael

Situación de la leptospirosis en el Perú 1994-2004

Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, vol. 23, núm. 1, enero, 2006, pp. 56-66

Instituto Nacional de Salud

Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36323109>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

SITUACIÓN DE LA LEPTOSPIROSIS EN EL PERÚ 1994-2004

Manuel Céspedes Z¹, Lourdes Balda J¹, Dana González Q¹, Rafael Tapia L¹

RESUMEN

En los últimos diez años la leptospirosis se ha presentado como una enfermedad infecciosa importante en el Perú; hoy la encontramos en las principales ciudades de la costa, sierra y selva, así como en las áreas rurales del país. La mortalidad ha ido en aumento debido a la poca sospecha clínica, a la carencia de laboratorios de diagnóstico en muchas regiones, y a otras razones poco conocidas de la bacteria como su patogenicidad inherente o su respuesta inmunopatológica. Actualmente se están presentando casos con hemorragia pulmonar, que a menudo es mortal. Se confirmaron casos en 18 de 24 regiones, con predominancia en las regiones de Loreto, Lima y Madre de Dios; los serogrupos más frecuentes son *Varillal* e *Icterohaemorrhagiae*, los cuales están asociados con casos fatales. En el país y a nivel mundial no se ha desarrollado una vacuna, por tanto, la prevención dependerá de la implantación de medidas de saneamiento, tarea que puede ser difícil de poner en ejecución, especialmente en un país en vías de desarrollo como el nuestro.

Palabras clave: *Leptospira*; *Leptospirosis*; *Revisión*; *Perú* (fuente DeCS BIREME).

ABSTRACT

During the last ten years, leptospirosis has emerged as an important infectious disease in Peru. It currently occurs in urban areas in the main cities of the coast, highlands, and jungle; and it also occurs in rural areas. Mortality rates have been increasing due to the following reasons: low clinic suspicion, lack of diagnostic laboratories in many regions, and because of some other less known bacteria-related reasons, such as its inherent pathogenicity or immunopathological response. Nowadays, cases presenting with pulmonary hemorrhage are occurring, which sometimes can be fatal. Cases have been confirmed in 18 of 24 regions in Peru, and the disease is most frequent in Loreto, Lima, and Madre de Dios departments. Most frequent serogroups are *Varilla* and *Icterohaemorrhagiae*, the latter associated with fatal cases. No vaccine is available, so prevention of the disease is based on sanitary measurements, which sometimes are not readily available, especially in developing countries such as Peru.

Key words: *Leptospira*; *Leptospirosis*; *Review*; *Peru* (source: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de importancia global¹ pero los últimos brotes han hecho que tome mayor importancia dentro de la salud pública, puesto que hubo casos fatales por hemorragia pulmonar grave²⁻⁵.

Esta enfermedad tiene distribución mundial pero es más frecuente en áreas tropicales donde las condiciones para su transmisión son particularmente favorables. Es reconocida ahora en muchas regiones del mundo como una causa frecuente de diversos síndromes como el febril indiferenciado, icterico y hemorrágico, por lo tanto esta puede confundirse con otras enfermedades regionales^{6,7}.

En la actualidad la enfermedad no sólo se circunscribe en los trópicos sino que también esta ocurriendo en ciudades como Hawaii, Dubai, entre otras^{8,9}; está asociada

con actividades ocupacionales y recreacionales de las personas⁸.

Con el fenómeno de globalización, los cambios climáticos y migracionales de animales y personas, han hecho que la bacteria se disemine y que emerja en muchas regiones, convirtiéndola en un problema latente para cualquier tipo de población^{6,10}.

La leptospirosis está ampliamente distribuida en el país infectando al hombre, animales domésticos y silvestres, por lo que el conocimiento de su situación actual es de interés en salud pública humana y veterinaria¹¹.

LEPTOSPIROSIS EN EL PERÚ (1917-1993)

Desde que el primer caso de leptospirosis fue diagnosticado por Arce y Ribeyro en un hospital de la ciudad de Lima en 1917¹², se han realizado varias investigaciones para demostrar la presencia de leptospiras en humanos y en animales domésticos y silvestres.

¹ Laboratorio de Leptospirosis, Centro Nacional en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Se encontraron anticuerpos en personas en todos los departamentos del Perú, pero sólo se aislaron cepas de *Leptospiras* a partir de muestras de humanos en Piura, Lima y Loreto. En Lima se identificaron a varios serovares como Copenhageni, Icterohaemorrhagiae, Monymusk, Pomona, Kremastos y Andamana que es de la especie *Leptospira biflexa*. En Loreto se identificó a un serovar nuevo llamado Agwaitia del serogrupo Tarassovi y en Piura se mencionó como *Leptospira icteroides*¹²⁻²².

La información obtenida no permite establecer tasas de morbilidad y mortalidad, porque los datos sólo proceden de los Hospitales de Lima y laboratorios de referencia. De acuerdo con los estudios realizados desde 1974 hasta 1988, de 871 pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico probable de leptospirosis, se confirmaron 213 casos por pruebas de laboratorio²³⁻³². La mayor casuística reportada fue en Lima (>90%), sobre todo de los distritos de Ate, Callao, San Martín de Porres, y Vitarte; debido a que hubo mayor sospecha clínica y disponibilidad de laboratorio para su confirmación^{24,25,29}.

Las infecciones estuvieron relacionadas en su mayoría con la ocupación de los pacientes como agricultores, albañiles, gasfiteros y militares, o con actividades recreacionales y accidentes, donde existió contacto con agua contaminada o reservorios (silvestres o domésticos)^{29,33}.

Mediante la serología se hallaron anticuerpos contra los serogrupos Icterohaemorrhagiae (74%), Canicola (6%), Hebdomadis (2%), Australis (2%), Pomona (2%), Bataviae (1%), Tarassovi (0,5%) y Andamana. En 7% de los casos no se pudo determinar el serogrupo infectante, debido posiblemente a infecciones con serovares no incluidos en la batería de antígenos. Se lograron aislar leptospiras del serogrupo Icterohaemorrhagiae diez, Pomona uno, Hebdomadis uno, Tarassovi uno y del serovar Andamana uno^{26,28-32}.

Cerca de 10% de los casos notificados, fueron las formas graves, que representaron la mayoría de los que requirieron hospitalización^{24,25,27,29}, tanto adultos como niños³⁴. La mortalidad reportada fue mayor a 4%, las causas principales de muerte fueron insuficiencia renal aguda, encefalitis, neumonitis intersticial y hemorragia digestiva. Los decesos se produjeron entre el segundo y octavo día de enfermedad²⁹.

Durante esos años se han estado captando los casos graves o con ictericia, no conociendo la real magnitud de la enfermedad, al no realizarse estudios a mayor profundidad, o no teniendo en cuenta como diagnóstico diferencial del síndrome febril indiferenciado.

Es por ello, que no se había llevado a cabo programas de control que contemplen una adecuada educación sanitaria, desratización, control de aguas contaminadas, vacunación de los animales domésticos y del ganado con cepas locales, tratamiento quimioterapéutico para evitar el estado portador y notificación de los casos humanos y de animales.

ANÁLISIS SITUACIONAL, PERÚ 1994-2004

El análisis de la real magnitud de la leptospirosis en el Perú es complejo, ya que hay un desconocimiento general, por lo tanto, dicho análisis debe realizarse tomando en cuenta los factores que durante mucho tiempo han contribuido a mimetizar la situación.

Es importante resaltar que las experiencias de campo, especialmente de brotes o la vigilancia pasiva, no están debidamente publicadas, la confirmación de los casos (por cultivo o serología) no se ha realizado en la mayoría de los casos, y falta la sistematización de los datos.

En el Perú no existe un sistema de vigilancia integrado, tampoco se conoce la real dimensión de las áreas afectadas con presencia de casos humanos y de animales por tanto no se puede estratificar las áreas de riesgo con circulación de *Leptospiras* patógenas o serovares agresivos.

Para caracterizar las áreas donde circula la *Leptospira* patógena, es necesario realizar vigilancia microbiológica o serológica de todos los casos febriles con sintomatología compatible con leptospirosis en sus diferentes tipos de manifestación, así como la vigilancia en animales domésticos y roedores domésticos y silvestres.

La vigilancia epidemiológica de la leptospirosis es de vital importancia y debe ser integrada con las diferentes instituciones del Ministerio de Salud y Agricultura, asimismo, todos los profesionales deberán estar involucrados con el problema. La sospecha clínica o laboratorial debe tener una confirmación diagnóstica.

Los datos de los casos deben ser registrados en una ficha clínico-epidemiológica, que permita analizar y determinar la forma y como localizar la fuente de infección contaminada con *Leptospiras*, que puede ser el contacto con animales infectados, contacto con suelo, agua o alimentos; además, recopilar información sobre las condiciones propicias para la proliferación de roedores en el trabajo o en la casa y actividades realizadas en áreas potencialmente contaminadas con orina de roedores u otro tipo de animal.

Toda esta información debe ser sistematizada y analizada para determinar el perfil epidemiológico de las áreas con leptospirosis, de los individuos expuestos y los no expuestos, esto permitiría dar medidas más adecuadas de control.

El desconocimiento de la leptospirosis se acentúa puesto que en las universidades suele enseñarse el tema de forma superficial, lo cual repercute en el diagnóstico diferencial debido a que los estudiantes e incluso profesionales de la salud no la toman en cuenta. Por ello es importante que se imparta en la enseñanza universitaria el conocimiento más profundo de las formas de presentación de la leptospirosis, para un entendimiento de los eventos clínicos, epidemiológicos, diagnóstico, y los métodos de prevención de la enfermedad.

La gravedad de la leptospirosis puede oscilar desde una enfermedad subclínica hasta los casos fatales; las manifestaciones son tan variables que no son patognomónicas, y puede clínicamente parecerse a muchas enfermedades y ser diagnosticada erróneamente como dengue, arbovirosis, meningitis, hepatitis, influenza, entre otros.

La leptospirosis debe ser considerada como diagnóstico diferencial cuando se tiene cualquier enfermedad febril sin foco evidente o una enfermedad febril caracterizada por un comienzo brusco, mialgias y cefalea grave. Las leptospirosis pueden aislarse de sangre y de líquido cefalorraquídeo hasta los diez días de iniciada la enfermedad y de orina desde la segunda hasta la cuarta semana de enfermedad.

Para confirmar la sospecha clínica y tener un diagnóstico definitivo de leptospirosis es necesario aislar algún serovar de *Leptospira* en las muestras clínicas, u observar un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos por MAT o alternativamente se puede usar métodos como el ELISA y Dipstick IgM pero necesariamente los resultados positivos deberán ser confirmados por la prueba MAT¹¹.

Desde la década de 1960, el diagnóstico de leptospirosis en el Perú se realiza por medio de cultivo y microaglutinación (MAT) en muestras de sangre, suero, orina y tejidos; sin embargo, estas pruebas de diagnóstico presentan una serie de dificultades.

El cultivo tiene una sensibilidad baja debido a las exigencias nutricionales, pH y características intrínsecas de la bacteria que al final repercute en un bajo porcentaje de aislamiento; mientras que la microaglutinación (MAT) requiere del mantenimiento de un cepario que es costoso,

es de alto riesgo para el trabajador debido a que se usa cepas vivas, y además requiere de un especialista para el mantenimiento y la interpretación de los resultados.

Es por ello que este método se centralizó sólo en el Laboratorio Referencial del Instituto Nacional de Salud (INS) y el Laboratorio de Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), posteriormente se introdujo la fijación de complemento y coaglutinación como métodos alternativos pero se dejó de usar debido a la poca sensibilidad y especificidad de estos métodos.

Luego del entrenamiento del personal del INS por el Centro de Referencia de Control de Enfermedades (CDC) en 1997, se introdujo el kit comercial de ELISA IgM (PANBIO); pero tuvo una serie de dificultades para su sostenibilidad tales como la dificultad para la importación, elevado costo, y reacción cruzada con otras infecciones.

Debido a estos problemas el INS en 1998, desarrolló un proyecto para la elaboración de kits de ELISA IgM, usando los seis serovares patógenos más prevalentes en el Perú. Este proyecto concluyó y se implementó en julio de 1999; con este método se obtuvo mejor sensibilidad y especificidad que el kit PANBIO y a partir de ese año hasta la actualidad se usa nuestro ELISA IgM, y se dejó de importar el kit comercial. Este método se está transfiriendo a los laboratorios referenciales del país, de ahí que se observa en la actualidad mayor cantidad de casos confirmados de leptospirosis en la mayoría de regiones del Perú.

Con la finalidad de tener más métodos de diagnóstico rápido, a finales del 2002 el INS desarrolló un proyecto para la elaboración de sistemas de PCR para detectar ADN de *Leptospira*, desde entonces usamos este sistema para el diagnóstico a partir de muestras de sangre, suero, orina, LCR y tejidos, que pueden ser aplicadas en muestras de humanos y animales.

Así mismo, desde el año 2005 se está implementando otros métodos moleculares para tipificar los aislamientos como el irep PCR, AP-PCR y PGFE. Pero cabe recalcar que los métodos tradicionales como el cultivo y MAT se siguen usando y no se dejarán de realizar ya que estos métodos son los estándares para el diagnóstico de leptospirosis.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEPTOSPIROSIS, PERÚ 1994 - 2004

A partir de la base de datos del Laboratorio de Leptospirosis, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud; se analizaron todos los casos (probables

y confirmados) desde el año 1994 hasta el 2004, que llegaron para su confirmación diagnóstica.

Es importante tener en cuenta que cuando se introdujo el método de ELISA IgM y se comenzó a realizar capacitaciones y transferencia tecnológica de este método a los laboratorios regionales, los casos probables y confirmados de leptospirosis han aumentado; por lo que en la actualidad en muchos departamentos es considerada como una de las principales causas de enfermedad febril, por encima de otras infecciones endémicas, incluso considerado más importante que el dengue^{35,36}.

Desde 1998 se comenzaron a notificar brotes en la costa, sierra y selva, y desde el 2001 son cada vez más frecuentes; debido también al crecimiento de las poblaciones que se establecen en nuevas zonas alterando el ecosistema (particularmente en la selva), exponiendo a sus animales domésticos a un medio ambiente contaminado con leptospirosis. Asimismo, los hábitos y costumbres de la población, y el saneamiento deficiente propician que se presente en la gran mayoría de regiones del Perú.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El Perú tiene un área geográfica variada y con microclimas muy diversos, esto se debe principalmente a la cercanía de la línea Ecuatorial y la Cordillera de los Andes que lo atraviesa de sur a norte, determinando tres regiones geográficas diferentes: la costa con clima poco variado, la sierra con picos elevados y con poblaciones que viven hasta los 4500 msnm, en donde la temperatura fluctúa entre 25 °C en días soleados y varios grados bajo cero en las noches, y la selva en el lado oriental de la cordillera, con precipitaciones pluviales abundantes, vegetación y fauna silvestre muy diversa.

Desde 1994 hasta el año 2004 se han confirmado casos en 18 de las 24 regiones del Perú, pertenecientes a las tres áreas geográficas (costa, sierra y selva). La altitud en la que se han encontrado va desde los 25 hasta 3500 msnm.

La región que más casos confirmados tuvo fue Loreto (21,6%), seguido de Cusco (14,8%), Madre de Dios (11,6%), Lima (11,1%), Cajamarca (8,9%), Ucayali (7,7%), Piura (5,0%), Lambayeque (4,8%), Huánuco (3,9%) y Junín (3,0%); las regiones que reportaron menos de 2% fueron Ancash, Ayacucho, Amazonas, San Martín, Huancavelica, Pasco, Tumbes y La Libertad (Figura 1).

Las regiones en las que no se encontraron, ni notificaron casos fueron Ica, Arequipa, Moquegua, Tacna y Puno,

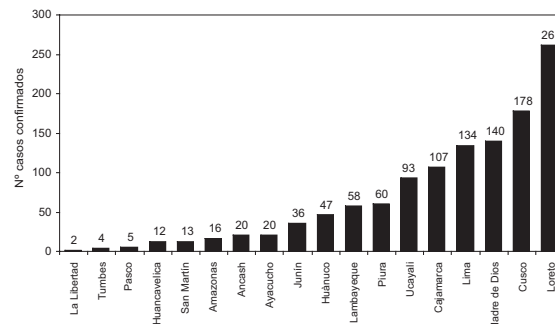


Figura 1. Distribución de casos confirmados según regiones. Perú 1994 - 2004.

pese a que en estudios previos se había aislado leptospirosis en animales domésticos, silvestres así como en muestras de suelo y agua en estas regiones.

La mayor cantidad de casos se han registrado en zonas de selva, especialmente en las provincias de Maynas y Alto Amazonas (Loreto), San Martín, Rioja, Moyabamba, Mariscal Cáceres y Tocache (San Martín), Coronel Portillo y Padre Abad (Ucayali), Leoncio Prado y Huamalíes (Huánuco), Manu, Tahuamanu y Tambopata (Madre de Dios), La Convención (Cusco), La Mar y Huanta (Ayacucho), La Merced y Satipo (Junín), Bagua, Uctubamba y Condorcanqui (Amazonas), y Oxapampa (Pasco),

En la costa se han presentado frecuentemente casos en las provincias de Tumbes (Tumbes), Ayabaca, Sullana, Morropón, Piura y Huancabamba (Piura), Lambayeque, Chiclayo y Ferreñafe (Lambayeque), en Trujillo (La Libertad), y en Santa, Casma y Huarmey (Ancash). Sin embargo, destaca la gran cantidad de casos encontrados en la región Lima; tanto en las provincias de Huaral (Chancay y Huaral) y Huaura (Huacho) al norte, como Cañete en el sur, como en Lima Metropolitana y Callao en diversos distritos Los Olivos, Puente Piedra, particularmente en ribereños del río Rimac (Chosica, Ate Vitarte, San Martín de Porres y Ventanilla).

En la sierra destacan particularmente las provincias de Chota, Jaén, Santa Cruz y San Miguel (Cajamarca), Huaraz, Caraz y Huaylas (Ancash), Huancavelica (Huancavelica), Huancayo (Junín), y Huamanga (Ayacucho).

DISTRIBUCIÓN POR SEXO, EDAD Y OCUPACIÓN

La leptospirosis afectó principalmente a varones (59%), y a personas entre 11 a 40 años (Figura 2), población económicamente activa, que está constituido por agricultores, obreros, trabajadores de alcantarillas, militares, amas de casa, estudiantes, matarifes, veterinarios, entre otros.

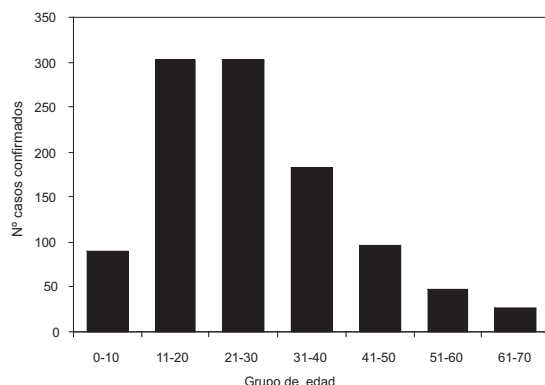


Figura 2. Casos confirmados de leptospirosis según grupo de edad, Perú 1994-2004.

Las probables fuentes de infección fueron el contacto con agua contaminada y los animales domésticos y silvestres. En relación a los grupos antes mencionados, y también, en personas que practican deportes de aventura o realizan actividades recreacionales.

ASPECTOS CLÍNICOS

La presentación clínica más frecuente es la forma anictérica (85 a 90%), esta puede cursar desde simples cuadros febriles hasta casos que evolucionaron en insuficiencia respiratoria y muerte, tal como se notificó en Iquitos y Pucallpa.

Además de la fiebre, se acompaña de una gran variedad de síntomas como escalofríos, cefalea intensa, postración, mialgias (en pantorrillas, caderas, regiones paravertebrales o abdomen), anorexia, náuseas, vómitos, artralgias, fotofobia, dolor ocular, hasta dolor torácico; y de signos como constipación, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia hemorragia conjuntival, epistaxis, hemorragia digestiva y tos seca con expectoración hemoptoica.

Estas presentaciones clínicas pueden confundirse con patologías regionales, por lo que es inicialmente diagnosticada clínicamente como arbovirosis, malaria, Rickettsiosis, Bartonelosis, Brucelosis, fiebre tifoidea, tuberculosis, entre otras enfermedades febriles.

En las formas ictéricas se han notificado los casos más graves, con disfunción renal, fenómenos hemorrágicos, alteraciones hemodinámicas, cardíacas, pulmonares y del estado de conciencia, esta ha estado asociada con tasas de letalidad que varían de 5 a 20% de acuerdo a diversas casuísticas.

En esta forma de la enfermedad, los síntomas y signos que precedieron a la ictericia son más intensos y de mayor duración que la forma anictérica; destaca la presencia de mialgias, sobretudo en las pantorrillas durante las dos semanas iniciales. En la mayoría de casos la ictericia tuvo su inicio entre el tercer y séptimo día de la enfermedad; además se encontró que la palidez puede estar enmascarada por la ictericia.

En 70% de los casos se presentó hepatomegalia dolorosa a la palpación, pero la esplenomegalia es rara. La deshidratación e insuficiencia renal aguda (IRA) ocurren en la mayoría de los pacientes, la forma oligúrica es menos frecuente que la poliúrica, pero esta se asocia con la muerte. La presencia de alteraciones hemodinámicas (deshidratación intensa e hipotensión), pueden complicar el cuadro de IRA, llevando a una necrosis tubular aguda.

El choque circulatorio y la insuficiencia cardíaca son menos frecuentes que las alteraciones electrocardiográficas, como las alteraciones del ritmo y despolarización ventricular con bloqueos diversos. Estas alteraciones se agravan por los disturbios metabólicos asociados, en especial por la hiperkalemia y uremia por la falla renal.

Los fenómenos hemorrágicos son frecuentes y pueden traducirse en petequias, equimosis y sangrado gastrointestinal (hematemesis, melena o enterorragia).

El compromiso pulmonar en la leptospirosis ictérica es frecuente, manifestándose clínicamente por tos, disnea, esputo hemoptoico y hemoptisis, asociados con alteraciones radiológicas diversas, que varían desde infiltrado intersticial focal hasta intersticial y alveolar difuso. Pueden evolucionar a insuficiencia respiratoria aguda, con hemorragia pulmonar masiva y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, con una letalidad de 60%³⁷.

No se tiene un valor real del número de muertes atribuidas a la leptospirosis, en algunos departamentos como en Ucayali fallecieron 10 de 63 confirmados durante esta década (1994-2004), pero en Iquitos se notificaron diez muertes sólo en el 2004.

La forma ictérica con hemorragia pulmonar es la causa más frecuente de muerte, sin embargo, puede ocurrir también por insuficiencia renal aguda, encefalitis o hemorragia digestiva; los decesos se produjeron entre el segundo y octavo día de enfermedad.

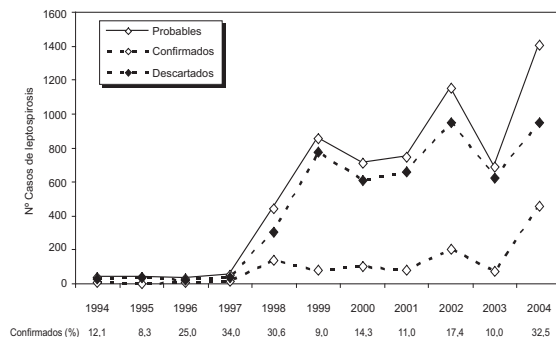


Figura 3. Casos de leptospirosis según tipo de diagnóstico en el Perú 1994-2004.

EXÁMENES AUXILIARES DE LABORATORIO

El 76% presentaron leucocitosis, en 50% se presentó anemia y plaquetopenia aunque no asociada a hemorragias; 85% tuvo algún grado hiperbilirrubinemia directa, los valores de transaminasas estuvieron normales o ligeramente aumentados llegando hasta 300 UI, los niveles de fosfatasa alcalina sólo se elevaron ligeramente en 20% de los casos. Se observó hipoproteinemia leve por disminución de albúminas en 34%, y en 31% se observó incremento en las globulinas. Se observó alteración de la función renal en 58% de los casos, particularmente en los que fallecieron, alcanzando niveles de creatinina > 9,0 mg/dL.

CONFIRMACIÓN DE CASOS POR LABORATORIO

De acuerdo con el análisis de las muestras llegadas a nuestro laboratorio de leptospirosis en el INS desde 1994 hasta 2004 se recibieron 6142 casos probables de leptospirosis de distintas regiones del país, de estos, se confirmaron 1085 casos por pruebas de laboratorio.

En el primer periodo (1994-1997), a pesar de que se conocían casos de leptospirosis (humana y animal) en las diferentes regiones, la sospecha clínica era pobre aún; sin embargo, desde que se inicia la transferencia de técnicas de diagnóstico a las regiones (1998), mejora el conocimiento de la enfermedad y aumenta el reporte de casos probables y por tanto la confirmación por laboratorio (Figura 3).

Los casos se distribuyeron a lo largo de los años en forma irregular sin manifestar un perfil epidemiológico que nos permita afirmar que la leptospirosis se presenta con mayor frecuencia entre junio y agosto, y que está asociada a la presencia de lluvias en todas las regiones (Figura 4).

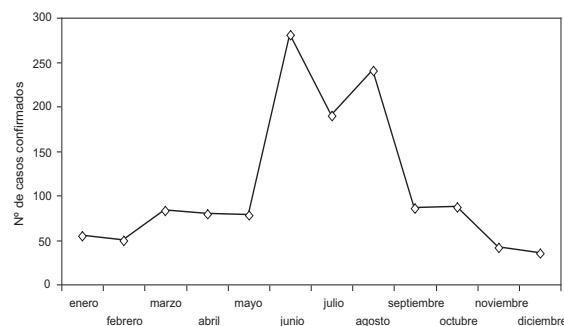


Figura 4. Casos confirmados de leptospirosis según mes de ocurrencia, Perú 1994-2004.

DISTRIBUCIÓN DE SEROVARES DE LEPTOSPIRAS

Los resultados encontrados por el INS evidencian la magnitud de la leptospirosis en el Perú, encontrando respuesta inmune a los 29 serovares que se realiza la prueba de MAT agrupados en 21 serogrupos, diseminados en 18 regiones del Perú (Tabla 1).

El serogrupo Mini destaca por ser el de mayor distribución (17/18 regiones que reportan casos), seguido de Icterohaemorrhagiae (15/18), Australis (14/18), Autumnalis (13/18), Canicola, Djasiman, Ballum (13/18), y otras que se presentaron en menor proporción. Cabe mencionar que la mayoría de las infecciones en Lima se dan por el serogrupo Icterohaemorrhagiae, donde las ratas son su principal reservorios.

Loreto es la región donde se halló anticuerpos para los 21 serogrupos investigados, seguido de Madre de Dios con 20, Cusco, Piura y Cajamarca con 18 serogrupos, Lima y Huánuco con 17, Ucayali y Junín con 14, Lambayeque con 13, Ayacucho con 12 y las otras regiones como Ancash, Amazonas, San Martín, Huancavelica, Tumbes, Pasco y La Libertad presentaron anticuerpos para menos de 10 serogrupos por cada región, cabe mencionar que la región de La Libertad sólo presentó anticuerpos para un serogrupo (Tabla 1).

Con respecto a la cantidad de casos por cada serogrupo, destaca en regiones de la selva el serovar nuevo llamado Varillal; el cual fue aislado en el año 2003 de una persona y de roedores en una localidad cercana a Iquitos llamada Varillal. Por ello, cuando esta se incluyó dentro de la batería de serovares para el MAT, la sensibilidad del método aumentó notablemente; los estudios de virulencia han demostrado que es un serovar que no causa cuadros hemorrágicos e ictericos.

Tabla 1. Presencia de anticuerpos para serogrupos de leptospirosis por regiones, Perú 1994-2004.

Regiones	Mini	Icterohaemorrhagiae	Australis	Djasiman	Bratislava	Canicola	Autumnalis	Andamana	Pyrogenes	Ballum	Bataviae	Pomona	Cynopteri	Grippityphosa	Hebdomadis	Varillal 10	Javanica	Sejroe	Tarassovi	Celledoni	Panama	Total
La Libertad	x																					1
Pasco	x		x					x	x													4
Tumbes		x		x					x	x												4
Huancavelica	x	x			x							x				x						5
San Martín	x	x	x			x	x	x								x						7
Amazonas	x	x			x	x	x		x					x		x						8
Ancash	x	x	x	x	x	x	x	x				x										9
Ayacucho	x		x	x	x	x			x	x	x		x	x		x					x	12
Lambayeque	x	x	x	x		x	x	x		x	x	x	x		x							12
Ucayali	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x							14
Junín	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x		x	x						14
Huánuco	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				17
Lima	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x		x			17
Cajamarca	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x		18
Piura	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				18
Cusco	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x		19
Madre de Dios	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		20
Loreto	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	21
Total	17	15	14	13	13	13	13	12	12	12	11	11	11	10	10	9	7	6	5	4	2	

El segundo serogrupo con más casos es el Icterohaemorrhagiae, este se encuentra en varias regiones y esta asociado a cuadros graves, que pueden presentarse con hemorragias, falla renal, hepática y muerte. Los últimos casos notificados en el 2004 de muerte por hemorragia pulmonar grave con o sin ictericia, en la región Loreto y Ucayali, han estado relacionados con este serogrupo.

Otros serogrupos más frecuentes fueron Bratislava, Australis, Autumnalis, Mini y otras en menor proporción, estos serogrupos han estado relacionados con casos de síndrome febril, pero también se ha reportado cuadros graves y mortales asociados con estos serogrupos (Figura 5).

INVESTIGACIONES EN LEPTOSPIROSIS HUMANA 1994-2004

REPORTE DE CASOS, BROTES Y ESTUDIOS EN FEBRILES

En 1997, se describe un caso grave de leptospirosis con miocarditis y colestásis³⁸. En tres comunidades aledañas al río Nanay (Loreto) se encuentran anticuerpos contra

leptospira en 46% de los febriles. En 1998 a raíz de un brote de enfermedad febril con mialgias en Lagunas, Sullana, Piura, el personal del MINSA encontró que 20% (6/29) de las muestras presentaban anticuerpos IgM contra leptospirosis las cuales fueron detectados por el método de ELISA³⁹. Ese mismo año en un brote caracterizado por tos, fiebre y malestar general en la localidad de Tipishari, La Convención, Cuzco; personal del MINSA encontró que 16 pacientes tuvieron serología positiva para leptospirosis⁴⁰.

Posteriormente se comienza a realizar estudios para conocer los agentes etiológicos del síndrome febril en varias regiones del país, en trabajo interinstitucional articulado por el MINSA (Instituto Nacional de Salud, Oficina General de Epidemiología, direcciones regionales de salud y hospitales) así como por el *Naval Medical Research Detachment* de EE.UU. (NMRCD-Perú), y universidades (UNMSM y UPCH)^{35,41}.

El MINSA con la finalidad de establecer la vigilancia sindrómica, realizó un estudio longitudinal descriptivo entre junio de 1999 y mayo del 2000, en 146 establecimientos de salud de los valles de Apurímac, Quillabamba, Chanchamayo y Alto Huallaga, de 63 casos probables de

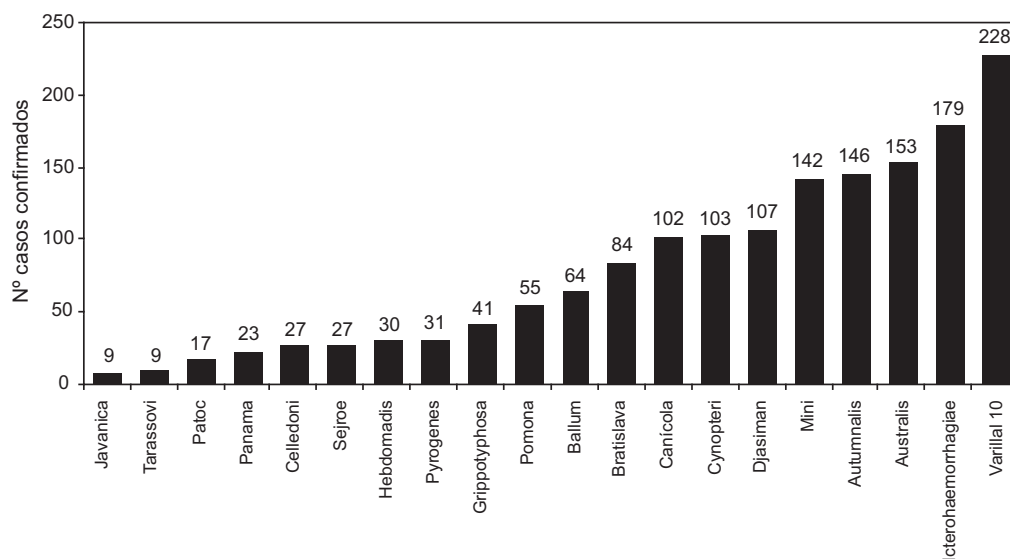


Figura 5. Casos confirmados de leptospirosis humana según serogrupo hallado, Perú 1994-2004.

síndrome febril hemorrágico y síndrome febril icterico incluidos, 4,8% fueron confirmados como leptospirosis⁴¹.

Entre mayo de 2000 y julio de 2001 se realizó otra investigación del MINSA, se incluyeron 506 pacientes febriles con gota gruesa y frotis negativo procedentes de establecimientos de salud de Piura y Loreto, sólo se logró aislar el agente etiológico en 82(16,2%), y leptospirosis(3,4%) fue la segunda causa luego de dengue(7,5%)³⁵.

En Huaraz (Ancash) zona endémica de Bartonelosis, se buscó la razón de su estado febril en pacientes catalogados como Bartonelosis pero con frotis negativo, y se encontró 6%(3/47) positivos a leptospirosis y 17%(8/47) para Rickettsias⁴²; en esa misma ciudad pero un año después (2001), se encontró 6%(1/17) de casos positivos a IgG contra leptospirosis en trabajadores de un camal⁴³. En otra localidad de Ancash (Carhuaz) se encontró un caso de leptospirosis y seis casos de Rickettsiosis en la vigilancia de pacientes febriles⁴⁴.

En el año 2002 se notifica un brote de síndrome febril-ictérico en dos comunidades (Boca Amigo y Boca Colorado) en Manu, Madre de Dios; confirmamos nueve casos como leptospirosis mediante ELISA IgM y MAT.

Ese mismo año, se presenta un brote de síndrome febril icterico hemorrágico en una comunidad (Coletas, Sapilllica) en Sullana, Piura; de los 23 casos dos fallecieron y siete fueron positivos para Rickettsias del grupo de fiebre manchada y uno para leptospirosis. En la investigación posterior al brote, de 66 febriles incluidos, hallamos

que 22,7% fueron positivos a leptospirosis y 15,2% a Rickettsias.

En el año 2002 se reporta un brote de leptospirosis en personal militar que participó en un entrenamiento de sobrevivencia en Pichanaki, Pasco; de los 193 expuestos 72 se confirmaron como leptospirosis⁴⁵.

En el año 2003, se notifica un caso de leptospirosis grave en un barrio residencial de Pucallpa, Ucayali; se inicia la investigación de la probable fuente de infección, encontrando que los perros de la familia estaban infectados con leptospirosis, además de encontrar 22 casos de leptospirosis humana en la población expuesta.

En un estudio de prevalencia de leptospirosis en febriles de localidades dedicadas a actividades mineras (lavaderos de oro) en Madre de Dios, se encontró que 36,6% (26/71) tuvieron anticuerpos para leptospirosis; y los factores asociados fueron consumo de agua de río en el hogar (OR:9,09), consumo de agua de río en el campo (OR:7,13), nadar en el río (OR:4,60)⁴⁶.

En un estudio en pacientes febriles con gota gruesa negativa, en áreas urbanas y rurales en Iquitos, de 633 pacientes, 321 (50,7%) tuvieron anticuerpos IgM o títulos altos para MAT. Siete pacientes hicieron manifestaciones pulmonares graves; de estos, cinco murieron. Mediante PCR y en tiempo real se demostró la presencia de leptospirosis (10^4 a 10^5 leptospirosis/g)⁴⁷, en muestras de orina, riñón, hígado y tejido muscular provenientes de pacientes cuyos casos resultaron fatales.

En el año 2004, a raíz de un brote en menores de edad que habían acudido a bañarse en una poza subterránea en Cañete, Lima; realizamos una investigación en 77 de los menores, donde se encontró que 21(27,3%) resultaron positivos por cultivo, ELISA IgM, MAT o PCR a leptospirosis.

Asimismo, se ha descrito un caso de síndrome febril indiferenciado por leptospirosis en un paciente VIH positivo, que se autolimita sin tratamiento específico; aunque luego el paciente muere en estadio SIDA pero por causa diferente; por ello, los autores manifiestan que la infección con leptospirosis en pacientes con VIH no necesariamente es sinónimo de leptospirosis grave⁴⁸.

ESTUDIOS SEROEPIDEMIOLÓGICOS

Diversos investigadores, con el apoyo del Instituto Nacional de Salud, comenzaron a realizar estudios en varias regiones del Perú. En 1998 en un estudio de seroprevalencia en una comunidad de Koribeni (Echarate - Cusco) se encontró que de 164 muestras, 41 (25%) presentaron anticuerpos contra leptospirosis; el serogrupo más frecuente fue *Autumnalis*⁴⁰.

En el año 1998, en un grupo de trabajadores de saneamiento de Lambayeque, se encontró que 13,9% (11/79) de ellos tuvieron anticuerpos para leptospirosis siendo *Djasiman* el serogrupo más frecuente.

En 1999, luego del fenómeno El Niño, se realizó un estudio en trabajadores de arrozales en Pícsi (Lambayeque) donde se encontró que de 200 personas enroladas, 22% presentaron anticuerpos para leptospirosis siendo los serovares más frecuentes *Grippotyphosa* y *Bataviae*⁴⁹. En el año 2001, en San Martín se encontró que 25,2% de los arroceros enrolados tuvieron anticuerpos para leptospirosis⁵⁰.

En el año 2002 a raíz de un brote de leptospirosis luego de las lluvias e inundación de la ciudad de Puerto Maldonado, el personal del INS realizó un estudio de seroprevalencia de leptospirosis, encontrando anticuerpos para leptospirosis en 33% de la población.

En el año 2003, personal del INS realizó un estudio en varias localidades de la provincia de Coronel Portillo (Ucayali), donde se halló que de 364 personas enroladas 114 (31,3%) tuvieron anticuerpos contra leptospirosis, siendo los serovares más frecuentes *Bratislava* y *Georgia*⁵¹.

Finalmente, se realizó un estudio seroepidemiológico en tres condiciones ambientales distintas, la primera zona fue en Belén (Iquitos), luego las comunidades rurales de

Iquitos y un poblado urbano marginal en Lima (San Juan de Lurigancho); se encontró una prevalencia de 28% en Belén; 17% en comunidades rurales y 0,7% en Lima; determinando que el ambiente es un factor condicionante de la exposición a leptospirosis, y por tanto de mayor seropositividad⁵².

ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

En el Perú se usan pruebas serológicas (MAT con antígeno vivo, y ELISA); pruebas moleculares (PCR), microbiológicas (cultivos en medios con o sin antibióticos) con muestras de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, riñones y otros tejidos. Se inoculan muestras en animales de experimentación como cobayos y hámsters, para aislar cepas, purificar cultivos y diversos estudios.

El Laboratorio de Leptospirosis del INS actualmente está determinando la virulencia y patogenicidad de todos los aislamientos (humanos y animales); asimismo, está trabajando en la caracterización de las cepas por métodos serológicos y moleculares, e implementando técnicas de secuenciación genética y otras técnicas de PCR para la identificación de los aislamientos obtenidos. Finalmente, se está trabajando en una vacuna contra leptospirosis a partir de un serovar muy antigénico.

PREVENCIÓN Y CONTROL

A pesar del problema que representa la alta prevalencia de leptospirosis en el Perú, hasta el presente no se han llevado a cabo programas de control que contemplen una adecuada educación sanitaria, desratización, control de aguas contaminadas, vacunación de los animales domésticos y del ganado con cepas locales, tratamiento quimioterapéutico para evitar el estado portador y notificación de los casos humanos y de animales.

LEGISLACIÓN Y NORMAS LEGALES

No se cuenta con normas legales específicas para el control de leptospirosis en el Perú. El Ministerio de Salud está terminando la elaboración de la "Norma Técnica para la Atención Integral de la Leptospirosis Humana".

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Aun no se ha implementado un programa de vigilancia epidemiológica en el Ministerio de Salud y Agricultura. Últimamente ha sido considerado dentro de la vigilancia del síndrome icterico hemorrágico no como daño sino como síndrome⁵³.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Vinetz JM.** Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis 2001; 14(5): 527-38.
2. **Trejejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquin-Gonzalez C, Amador JJ, et al.** Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. J Infect Dis 1998; 178(5): 1457-63.
3. **O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA.** Pulmonary manifestations of leptospirosis. Rev Infect Dis 1991; 13(4): 05-9.
4. **Heron LG, Reiss-Levy EA, Jacques TC, Dickeson DJ, Smythe LD, Sorrell TC.** Leptospirosis presenting as a haemorrhagic fever in a traveller from Africa. Med J Aust 1997; 167(9): 477-79.
5. **Monsuez JJ, Kidouche R, Le Gueno B, Postic D.** Leptospirosis presenting as haemorrhagic fever in visitor to Africa. Lancet 1997; 349(9047): 254-55.
6. **Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, et al.** Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. Clin Infect Dis 2002; 34(12): 1593-99.
7. **Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P.** *Leptospira* and Leptospirosis. 2nd ed. Melbourne, Australia: Medisci: 1999.
8. **Samsiava RR, Naveen G, P B, Agarwal SK.** Leptospirosis in India and the rest of the world. Braz J Infect Dis 2003; 7(3): 178-93.
9. **Sasaki DM, Pang L, Minette HP, Wakida CK, Fujimoto WJ, Manea SJ, et al.** Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. Am J Trop Med Hyg 1993; 48(1): 35-43.
10. **Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al.** Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 2003; 3(12): 757-71.
11. **Céspedes M.** Leptospirosis: enfermedad zoonótica reemergente. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2005; 22(4): 290-307.
12. **Arce JY, Ribeyro RE.** Sobre un caso de espiroquetosis icterohemorrágica. Cron Med (Lima) 1917; 34: 355-60.
13. **Arce J.** Espiroquetosis icterohemorrágica. Cron Med (Lima) 1921; 38: 65-75.
14. **Noguchi H.** Immunology of the peruvian strains of *Leptospira icteroides*. J Exp Med 1921; 33: 253-260.
15. **Roggero P.** La espiroquetosis icterohemorrágica. Estudio de algunos casos de la enfermedad. [Tesis de bachiller]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1941.
16. **González M.** La hepatitis icterica espiroquetósica. Acta Med Peru 1943; 7: 102-105.
17. **Roggero P.** La leptospirosis icterica. Rev San Pol 1947; 7: 7-27.
18. **Cuadra M.** Sobre siete casos de enfermedad de Weil en Lima. (estudio clínico y revisión de la terapia antibiótica). Rev Med Peru 1955; 26: 121-58.
19. **Herrer A, Licerias de Hidalgo J.** Leptospirosis en el Perú I, encuesta serológica en el Mercado Central de Lima. Rev Med Exp 1959-1960; 13:109-113.
20. **Cuadra M.** Las transaminasas en la enfermedad de Weil. Estudio clínico y experimental. An Fac Med 1963; 46: 531.
21. **Vasallo R, Shoemaker E, Zamalloa O.** Tres casos de leptospirosis en Niños. Tribuna Med 1968; 5: 1.
22. **Madrid F.** Estudio serológico de leptospirosis en personal militar y equinos de Quercocotillo (Departamento de Piura) [Tesis de bachiller]. Lima: Facultad de Biología, Universidad Particular Ricardo Palma; 1974.
23. **Macedo S, Chernukha YW.** Clasificación de leptospirosis aisladas en Perú. Rev Microbiol Epidemiol Inmunol 1979; 77-81.
24. **Beteta del Carpio O.** Leptospirosis: 38 casos con estudio clínico - epidemiológico y de laboratorio en el Instituto Nacional de Salud Pública (Enero -junio 81) [Tesis de Bachiller]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Federico Villarreal; 1981.
25. **Ghaud A, Pichilingue O, Diaz AC.** Leptospirosis icterica. Estudio clínico patológico. Rev Gastroenterol Peru 1981; 1(1): 40-43.
26. **Licerias de Hidalgo J, Mejía E.** Leptospirosis en Iquitos, departamento de Loreto, Perú. Bol Oficina Sanit Panam 1981; 90(2):152-59.
27. **Lip C.** Compromiso renal de leptospirosis humana (estudio retrospectivo clínico patológico en 16 casos). Diagnóstico (Perú) 1982; 9: 32-37.
28. **Licerias de Hidalgo J, Salazar R, Bardales L.** Caso de leptospirosis humana producido por organismos del serogrupo hebdomadis. Bol Inst Nac Salud (Perú) 1982; 3: 65-66.
29. **Licerias de Hidalgo J, Higuchi E.** Casos de leptospirosis confirmados en Lima. Bol Inst Nac Salud (Perú) 1984; 5: 92-93.
30. **Licerias de Hidalgo JL, Sulzer KR.** Six new leptospiral serovars isolated from wild animals in Peru. J Clin Microbiol 1984; 19(6): 944-45.
31. **Valdivia M.** Leptospirosis en el Hospital General Base Cayetano Heredia (1969-1984) [Tesis Especialista en Gastroenterología.]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1985.
32. **Higuchi E, Santa-Gadea D, Rojas R.** Primer aislamiento de *Leptospira* del serovar Icterohaemorrhagiae y Pomona en el Perú. En: Libro de Resúmenes del X Congreso Latinoamericano de Microbiología y VII Congreso Peruano de Microbiología y Parasitología. Lima: Sociedad Peruana de Microbiología y Parasitología; 1987. p. 92.
33. **Alarcón J, Macedo S, Arzola J, Piscocoy J, Reyes N, Isasi C, et al.** Seroprevalencia de leptospirosis en trabajadores de redes de desagüe de la ciudad de Lima-Perú, 1989. Rev Peru Epidemiol 1993; 6(1): 21-30.
34. **Rivera M, Francisco J, Concha F, Reto V, Pichilingue P, Higuchi E.** Leptospirosis en pediatría: a propósito de dos casos y revisión de la literatura. Diagnóstico (Perú) 1990; 26(2): 62-64.

35. Perfil etiológico del síndrome febril en áreas de alto riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas de alto impacto en salud pública en el Perú, 2000-2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2005; 22(3): 165-74.
36. Troyes L, Fuentes L, Troyes M, Canelo L, García M, Anaya E, et al. Etiología del síndrome febril agudo en la provincia de Jaén, Perú 2004 -2005. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2006; 23(1): 4-11.
37. Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3): 343-51.
38. Mercado R, Yoshidaira M. Leptospirosis con colestasis y miocarditis. *Bol Soc Peru Med Interna* 1997; 10(1): 78-80.
39. Perú, Oficina General de Epidemiología. Alerta OGE N°4; 1998. Lima: MINSA/OGE; 1998.
40. Pachas P, Juno R, Portugal M, Taboada B, Felices V, Laguna V. Seroprevalencia de leptospirosis en humanos y reservorios en la localidad de Koribeni. La Convención, Cusco. *Rev Peru Enf Infec Trop* 2001; 1(2): 87-91.
41. Perfil etiológico del síndrome febril icterohemorrágico agudo y síndrome febril icterico agudo en los valles del Apurímac, Quillabamba, Chanchamayo y Alto Huallaga, Perú, 1999-2000. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2003; 20(3):132-37.
42. Jaramillo K, Torres R, Romero O, Lucero J, Anaya E. Rickettsiosis y leptospirosis en paicentes con diagnóstico clínico probable de Bartonelosis. Huaraz - Ancash 2000. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19(Supl): 21.
43. Jaramillo K, Torres R, Sal y Rosas I, Lucero J, Gleny M. Estudio serológico de IgG contra leptospirosis en trabajadores del camal municipal de Huaraz. Ancash - 2001. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2002; 19(Supl): 20-21.
44. Jaramillo K, Torres R, Romero O, Lucero J, Anaya E. Rickettsiosis y leptospirosis en pacientes con síndrome febril atendidos en el centro de salud Anta - Ancash 2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19(Supl): 21.
45. Russell KL, Montiel-Gonzalez MA, Watts DM, Lagos-Figueroa RC, Chauca G, Ore M, et al. An outbreak of leptospirosis among Peruvian military recruits. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69(1): 53-57.
46. Céspedes M, Ormaeche M, Condori P, Balda L, Gleny M. Prevalencia de leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2003; 20(4): 180-85.
47. Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3): 343-51.
48. Ganoza CA, Segura ER, Swancutt MA, Gotuzzo E, Vinetz JM. Mild, self-resolving acute leptospirosis in an HIV-infected patient in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(1): 67-68.
49. CTAR Lambayeque. Oficio N° 09560-99 CTAR Lambayeque - DRSAL/Epi; 1999.
50. Cruz R, Fernández V, Freddy H. Hiperendemicidad de leptospirosis y factores de riesgo asociados en localidades arroceras del departamento de San Martín - Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19(1): 10-16.
51. Céspedes M, Fernández R, Rimarachin R, Taipe H, Cenepo J, Mori M, et al. Leptospirosis: Una enfermedad zoonótica hiperendémica en la provincia de Coronel Portillo. Ucayali, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2004; 21(2): 62-70.
52. Johnson MA, Smith H, Joseph P, Gilman RH, Bautista CT, Campos KJ, et al. Environmental exposure and leptospirosis, Peru. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(6): 1016-22.
53. Céspedes M, Mostorino R, Suárez M. Enfoque sindrómico para el diagnóstico de laboratorio durante brotes. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2005. Serie de Normas Técnicas N° 42.

Correspondencia. Manuel Céspedes Zambrano. Laboratorio de Leptospiras, Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
 Dirección: Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos, Perú.
 Teléfono: (511)251 61 51 anexo 451- Fax (511) 251 6151
 Correo electrónico: mcespedes@ins.gob.pe